

## IT IS CLAIMED:

1. A chimeric oligonucleotide having the formula 5'-W-X<sup>1</sup>-Y-X<sup>2</sup>-Z-3', where  
W represents a 5'-O-alkyl nucleotide;

5 each of X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> represents a block of seven to twelve phosphodiester-linked 2'-  
O-alkyl ribonucleotides;

Y represents a block of five to twelve phosphorothioate-linked  
deoxyribonucleotides; and

10 Z represents a blocking group effective to block nuclease activity at the 3' end of  
the oligonucleotide.

2. The oligonucleotide of claim 1, wherein the alkyl groups of the 5'-O-alkyl  
nucleotide and the 2'-O-alkyl ribonucleotides are lower alkyl groups.

15 3. The oligonucleotide of claim 2, wherein the alkyl groups of the 2'-O-alkyl  
ribonucleotides are methyl groups.

4. The oligonucleotide of claim 1, wherein the 5'-O-alkyl nucleotide is a 5'-O-  
alkyl thymidine.

20 5. The oligonucleotide of claim 1, wherein the 5'-O-alkyl nucleotide is linked to  
X<sup>1</sup> via a phosphodiester linkage or a phosphorothioate linkage.

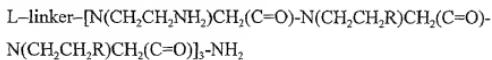
6. The oligonucleotide of claim 1, wherein group Z is linked to X<sup>2</sup> via a linkage  
25 selected from the group consisting of a phosphotriester linkage, a phosphorothioate  
linkage, and a phosphoramidate linkage.

7. The oligonucleotide of claim 1, wherein Z is a 3-to-3' linked nucleotide.

30 8. The oligonucleotide of claim 1, wherein the segment X<sup>1</sup>-Y-X<sup>2</sup> has a nucleotide  
sequence selected from the group consisting of SEQ ID NOS: 1-24.

35 9. A composition useful for inhibiting expression of a target gene in a subject,  
comprising a chimeric oligonucleotide as recited in claim 1 in a pharmaceutically  
acceptable vehicle.

10. The composition of claim 9, wherein the vehicle includes a lipid-cationic peptoid conjugate of the formula:



5 where

L is selected from a lipid moiety comprising at least one fatty alkyl or alkenyl chain between about 8 and 24 carbon atoms in length and a steroid;

each group R is independently selected from alkyl, aminoalkyl, and aralkyl, and

the linker is selected from the group consisting of a direct bond, an oligopeptide, a

10 substantially linear alkyl chain from 2 to about 30 bonds in length, and a substantially linear chain from 2 to about 30 bonds in length consisting of alkyl bonds and one or more linkages selected from the group consisting of ester, amide, carbonate, carbamate, disulfide, peptide, and ether.

15 11. The composition of claim 10, wherein the linker is from 3 to about 15 bonds in length.

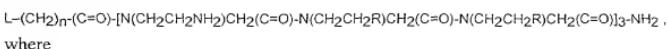
12. The composition of claim 10, wherein said fatty alkyl or alkenyl chain is between about 14 and 24 carbon atoms in length.

20 13. The composition of claim 10, wherein L is a phospholipid group, having two fatty alkyl or alkenyl chains between about 8 and 24 carbon atoms in length.

14. The composition of claim 10, wherein L is a cholesteryl group.

25 15. The composition of claim 10, wherein R is isopropyl or 4-methoxyphenyl.

16. The composition of claim 10, wherein the lipid-cationic peptoid conjugate is of the formula:



L is selected from (i) a phosphatidylethanolamino group, having fatty alkyl or alkenyl chains between about 8 and 24 carbon atoms in length, and (ii) a cholesteryl group linked to the adjacent -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- segment by an ester, amide or carbamate linkage;

n is 1-5; and

R is selected from isopropyl and 4-methoxyphenyl.

17. The composition of claim 16, wherein the lipid-cationic peptoid conjugate is

5 selected from the group consisting of compounds represented herein as:

- (a) Lipitoid 1, or DMPE(NaeNmpeNmpe)<sub>3</sub>;
- (b) Lipitoid 2, DMPE(NaeNiaNia)<sub>3</sub>;
- (c) Cholesteroid 1, or Chol- $\beta$ -ala-(NaeNmpeNmpe)<sub>3</sub>;
- (d) Cholesteroid 2, or Chol-Ahx-(NaeNmpeNmpe);
- 10 (e) Cholesteroid 3, or Chol- $\beta$ -ala-(NaeNiaNia)<sub>3</sub>; and
- (f) Cholesteroid 4, or Chol-Ahx-(NaeNiaNia)<sub>3</sub>.

18. A method of inhibiting expression of a target gene in a subject, comprising

13 15 administering to the subject, in a pharmaceutically acceptable vehicle, an amount of a chimeric oligonucleotide as recited in claim 1 which is effective to specifically hybridize to all or part of a selected target nucleic acid sequence derived from the gene.

19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 25410 25411 25412 25413 25414 25415 25416 25417 25418 25419 25420 25421 25422 25423 25424 25425 25426 25427 25428 25429 254210 254211 254212 254213 254214 254215 254216 254217 254218 254219 254220 254221 254222 254223 254224 254225 254226 254227 254228 254229 2542210 2542211 2542212 2542213 2542214 2542215 2542216 2542217 2542218 2542219 2542220 2542221 2542222 2542223 2542224 2542225 2542226 2542227 2542228 2542229 25422210 25422211 25422212 25422213 25422214 25422215 25422216 25422217 25422218 25422219 25422220 25422221 25422222 25422223 25422224 25422225 25422226 25422227 25422228 25422229 254222210 254222211 254222212 254222213 254222214 254222215 254222216 254222217 254222218 254222219 254222220 254222221 254222222 254222223 254222224 254222225 254222226 254222227 254222228 254222229 2542222210 2542222211 2542222212 2542222213 2542222214 2542222215 2542222216 2542222217 2542222218 2542222219 2542222220 2542222221 2542222222 2542222223 2542222224 2542222225 2542222226 2542222227 2542222228 2542222229 25422222210 25422222211 25422222212 25422222213 25422222214 25422222215 25422222216 25422222217 25422222218 25422222219 25422222220 25422222221 25422222222 25422222223 25422222224 25422222225 25422222226 25422222227 25422222228 25422222229 254222222210 254222222211 254222222212 254222222213 254222222214 254222222215 254222222216 254222222217 254222222218 254222222219 254222222220 254222222221 254222222222 254222222223 254222222224 254222222225 254222222226 254222222227 254222222228 254222222229 2542222222210 2542222222211 2542222222212 2542222222213 2542222222214 2542222222215 2542222222216 2542222222217 2542222222218 2542222222219 2542222222220 2542222222221 2542222222222 2542222222223 2542222222224 2542222222225 2542222222226 2542222222227 2542222222228 2542222222229 25422222222210 25422222222211 25422222222212 25422222222213 25422222222214 25422222222215 25422222222216 25422222222217 25422222222218 25422222222219 25422222222220 25422222222221 25422222222222 25422222222223 25422222222224 25422222222225 25422222222226 25422222222227 25422222222228 25422222222229 254222222222210 254222222222211 254222222222212 254222222222213 254222222222214 254222222222215 254222222222216 254222222222217 254222222222218 254222222222219 254222222222220 254222222222221 254222222222222 254222222222223 254222222222224 254222222222225 254222222222226 254222222222227 254222222222228 254222222222229 2542222222222210 2542222222222211 2542222222222212 2542222222222213 2542222222222214 2542222222222215 2542222222222216 2542222222222217 2542222222222218 2542222222222219 2542222222222220 2542222222222221 2542222222222222 2542222222222223 2542222222222224 2542222222222225 2542222222222226 2542222222222227 2542222222222228 2542222222222229 25422222222222210 25422222222222211 25422222222222212 25422222222222213 25422222222222214 25422222222222215 25422222222222216 25422222222222217 25422222222222218 25422222222222219 25422222222222220 25422222222222221 25422222222222222 25422222222222223 25422222222222224 25422222222222225 25422222222222226 25422222222222227 25422222222222228 25422222222222229 254222222222222210 254222222222222211 254222222222222212 254222222222222213 254222222222222214 254222222222222215 254222222222222216 254222222222222217 254222222222222218 254222222222222219 254222222222222220 254222222222222221 254222222222222222 254222222222222223 254222222222222224 254222222222222225 254222222222222226 254222222222222227 254222222222222228 254222222222222229 2542222222222222210 2542222222222222211 2542222222222222212 2542222222222222213 2542222222222222214 2542222222222222215 2542222222222222216 2542222222222222217 2542222222222222218 2542222222222222219 2542222222222222220 2542222222222222221 2542222222222222222 2542222222222222223 2542222222222222224 2542222222222222225 2542222222222222226 2542222222222222227 2542222222222222228 2542222222222222229 25422222222222222210 25422222222222222211 25422222222222222212 25422222222222222213 25422222222222222214 25422222222222222215 25422222222222222216 25422222222222222217 25422222222222222218 25422222222222222219 25422222222222222220 25422222222222222221 25422222222222222222 25422222222222222223 25422222222222222224 25422222222222222225 25422222222222222226 25422222222222222227 25422222222222222228 25422222222222222229 254222222222222222210 254222222222222222211 254222222222222222212 254222222222222222213 254222222222222222214 254222222222222222215 254222222222222222216 254222222222222222217 254222222222222222218 254222222222222222219 254222222222222222220 254222222222222222221 254222222222222222222 254222222222222222223 254222222222222222224 254222222222222222225 254222222222222222226 254222222222222222227 254222222222222222228 254222222222222222229 2542222222222222222210 2542222222222222222211 2542222222222222222212 2542222222222222222213 2542222222222222222214 2542222222222222222215 2542222222222222222216 2542222222222222222217 2542222222222222222218 2542222222222222222219 2542222222222222222220 2542222222222222222221 2542222222222222222222 2542222222222222222223 2542222222222222222224 2542222222222222222225 2542222222222222222226 2542222222222222222227 2542222222222222222228 2542222222222222222229 25422222222222222222210 25422222222222222222211 25422222222222222222212 25422222222222222222213 25422222222222222222214 25422222222222222222215 25422222222222222222216 25422222222222222222217 25422222222222222222218 25422222222222222222219 25422222222222222222220 25422222222222222222221 25422222222222222222222 25422222222222222222223 25422222222222222222224 25422222222222222222225 25422222222222222222226 25422222222222222222227 25422222222222222222228 25422222222222222222229 254222222222222222222210 254222222222222222222211 254222222222222222222212 254222222222222222222213 254222222222222222222214 254222222222222222222215 254222222222222222222216 254222222222222222222217 254222222222222222222218 254222222222222222222219 254222222222222222222220 254222222222222222222221 254222222222222222222222 254222222222222222222223 254222222222222222222224 254222222222222222222225 254222222222222222222226 254222222222222222222227 254222222222222222222228 254222222222222222222229 2542222222222222222222210 2542222222222222222222211 2542222222222222222222212 2542222222222222222222213 2542222222222222222222214 2542222222222222222222215 2542222222222222222222216 2542222222222222222222217 2542222222222222222222218 2542222222222222222222219 2542222222222222222222220 2542222222222222222222221 2542222222222222222222222 2542222222222222222222223 2542222222222222222222224 2542222222222222222222225 2542222222222222222222226 2542222222222222222222227 2542222222222222222222228 2542222222222222222222229 25422222222222222222222210 25422222222222222222222211 25422222222222222222222212 25422222222222222222222213 25422222222222222222222214 25422222222222222222222215 25422222222222222222222216 25422222222222222222222217 25422222222222222222222218 25422222222222222222222219 25422222222222222222222220 25422222222222222222222221 25422222222222222222222222 25422222222222222222222223 25422222222222222222222224 25422222222222222222222225 25422222222222222222222226 25422222222222222222222227 25422222222222222222222228 25422222222222222222222229 254222222222222222222222210 254222222222222222222222211 254222222222222222222222212 254222222222222222222222213 254222222222222222222222214 254222222222222222222222215 254222222222222222222222216 254222222222222222222222217 254222222222222222222222218 254222222222222222222222219 254222222222222222222222220 254222222222222222222222221 254222222222222222222222222 254222222222222222222222223 254222222222222222222222224 254222222222222222222222225 254222222222222222222222226 254222222222222222222222227 254222222222222222222222228 254222222222222222222222229 2542222222222222222222222210 2542222222222222222222222211 2542222222222222222222222212 2542222222222222222222222213 2542222222222222222222222214 2542222222222222222222222215 2542222222222222222222222216 2542222222222222222222222217 2542222222222222222222222218 2542222222222222222222222219 2542222222222222222222222220 2542222222222222222222222221 2542222222222222222222222222 2542222222222222222222222223 2542222222222222222222222224 2542222222222222222222222225 2542222222222222222222222226 2542222222222222222222222227 2542222222222222222222222228 2542222222222222222222222229 25422222222222222222222222210 25422222222222222222222222211 25422222222222222222222222212 25422222222222222222222222213 25422222222222222222222222214 25422222222222222222222222215 25422222222222222222222222216 25422222222222222222222222217 25422222222222222222222222218 25422222222222222222222222219 25422222222222222222222222220 25422222222222222222222222221 25422222222222222222222222222 25422222222222222222222222223 25422222222222222222222222224 25422222222222222222222222225 25422222222222222222222222226 25422222222222222222222222227 25422222222222222222222222228 25422222222222222222222222229 254222222222222222222222222210 254222222222222222222222222211 254222222222222222222222222212 254222222222222222222222222213 254222222222222222222222222214 254222222222222222222222222215 254222222222222222222222222216 254222222222222222222222222217 254222222222222222222222222218 254222222222222222222222222219 254222222222222222222222222220 254222222222222222222222222221 254222222222222222222222222222 254222222222222222222222222223 254222222222222222222222222224 254222222222222222222222222225 254222222222222222222222222226 254222222222222222222222222227 254222222222222222222222222228 254222222222222222222222222229 2542222222222222222222222222210 2542222222222222222222222222211 2542222222222222222222222222212 2542222222222222222222222222213 2542222222222222222222222222214 2542222222222222222222222222215 2542222222222222222222222222216 2542222222222222222222222222217 2542222222222222222222222222218 2542222222222222222222222222219 2542222222222222222222222222220 2542222222222222222222222222221 2542222222222222222222222222222 2542222222222222222222222222223 2542222222222222222222222222224 2542222222222222222222222222225 2542222222222222222222222222226 2542222222222222222222222222227 2542222222222222222222222222228 2542222222222222222222222222229 25422222222222222222222222222210 25422222222222222222222222222211 25422222222222222222222222222212 25422222222222222222222222222213 25422222222222222222222222222214 25422222222222222222222222222215 25422222222222222222222222222216 25422222222222222222222222222217 25422222222222222222222222222218 25422222222222222222222222222219 25422222222222222222222222222220 25422222222222222222222222222221